

Aus dem Physiologischen Institut (Lehrstuhl I) der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr.med.Dr.h.c. W. Lochner

**Über die Wirkung des Natrium-Nitroprussid
auf den peripheren Blutkreislauf
unter besonderer Berücksichtigung
des kapazitiv-venösen Systemes.
Untersuchungen an narkotisierten Hunden.**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Eckhard R. Lapp

1978

1979

Aus dem Physiologischen Institut (Lehrstuhl I) der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr.med.Dr.h.c. W. Lochner

**Über die Wirkung des Natrium-Nitroprussid
auf den peripheren Blutkreislauf
unter besonderer Berücksichtigung
des kapazitiv-venösen Systemes.
Untersuchungen an narkotisierten Hunden.**



DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Eckhard R. Lapp

1978



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan

gez. Prof.Dr. Reinauer

Referent

gez. Prof.Dr.Dr. Lochner

Korreferent

gez. Prof.Dr. Greeff

I. DER ELTERN

1.1. Die Eltern

1.2. Die Eltern als Erziehungsinstanz

1.3. Die Eltern als Erziehungsinstanz

1.4. Die Eltern als Erziehungsinstanz

1.5. Die Eltern als Erziehungsinstanz

II. DIE KINDER

2.1. Die Kinder als Erziehungsinstanz

Meinen Eltern

gewidmet

III. DIE KINDEREN

3.1. Die Kinder als Erziehungsinstanz

3.2. Die Kinder als Erziehungsinstanz

IV. DIE KINDEREN

4.1. Die Kinder als Erziehungsinstanz

4.2. Die Kinder als Erziehungsinstanz

4.3. Die Kinder als Erziehungsinstanz

4.4. Die Kinder als Erziehungsinstanz

V. DIE KINDEREN

5.1. Die Kinder als Erziehungsinstanz

VI. DIE KINDEREN

6.1. Die Kinder als Erziehungsinstanz

VII. DIE KINDEREN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533922_0003

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
<u>1. Einleitung</u>	
1.1. Geschichtliches	1
1.2. Chemie des Natrium-Nitroprussid	2
1.3. Metabolismus des Natrium-Nitroprussid	2
1.4. Wirkungen des Natrium-Nitroprussid	3
1.5. Zielsetzung dieser Arbeit	5
<u>2. Methodik</u>	
2.1. Messungen am Hund mit intakten Kreislaufsystem	7
2.2. Messungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass	8
<u>3. Ergebnisse</u>	
3.1. Messungen am Hund mit intaktem Kreislaufsystem	13
3.2. Messungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass	13
<u>4. Besprechung der Ergebnisse</u>	
4.1. Messungen am Hund mit intaktem Kreislaufsystem	14
4.2. Messungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass	15
4.3. Synoptische Betrachtung der Ergebnisse	16
4.4. Die eigenen Messungen im Vergleich zu Messungen anderer Untersucher	18
4.5. Ergebnisse dieser Arbeit unter klinischen Aspekten	21
<u>5. Zusammenfassung</u>	25
6. Abbildungen und Tabellen	27
7. Literaturverzeichnis	37

1. Einleitung

1.1 Geschichtliches

Natrium-Nitroprussid, zum ersten Mal von PLAYFAIR (1849) beschrieben, wurde über lange Zeit hin lediglich in der klinischen Chemie zum Nachweis von Azeton, Aldehyden und anderer Substanzen verwendet. Erste Untersucher wie DAVIDSOHN (1887) und CROMME (1891) beschrieben das Natrium-Nitroprussid als hauptsächlich giftige Substanz, so daß weitere pharmakologische Untersuchungen lange Zeit unterblieben. Obwohl JOHNSON (1929) die reine Giftwirkung des hoch dosierten Natrium-Nitroprussid von einer rein blutdrucksenkenden Wirkung unter niederen Dosen trennen konnte, wurden eingehende Untersuchungen erst im Jahre 1955 von PAGE et al. vorgenommen.

In der Zeit von 1955 bis jetzt wurde in einer Vielzahl von Berichten immer wieder der therapeutische Effekt des Natrium-Nitroprussid bestätigt. PAGE et al. (1955), GIFFORD (1959, 1961 und 1962), WILBRANDT (1970), LOGGIE (1969), NOUROK (1963), KATZ und WOLF (1971), Eppens (1973) und RAHN (1976) berichten neben anderen Autoren über teilweise dramatische Besserungen der Hypertension und der hypertensiven Krise, die mit anderen Mitteln nicht zu bessern waren, unter der Gabe von Natrium-Nitroprussid. Über ähnlich erfolgreiche Einsätze im Rahmen der sog. "dry field surgery" während neuro-, oto- und plastisch-chirurgischer Eingriffe berichten SIEGEL et al. (1971), HUSE (1976) und MACGRAE (1971). Neben einer kurzen Wirkungslatenz und einer absoluten Zuverlässigkeit fiel in den gemachten Untersuchungen auch das Fehlen einer Tachyphylaxie auf. Ähnlich anderen Gefäßdilatoren wie Nitroglyzerin u.a. ist Natrium-Nitroprussid auch zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes, der Linksherzinsuffizienz und der Angina pectoris

zur Anwendung gekommen. ARMSTRONG et al. (1975), CHATTERJEE et al. (1973), COHN (1974), GUIHA et al. (1974), MILLER et al. (1975), PIERACH et al. (1974) und UEBIS et al. (1974) schildern unter der Applikation von Natrium-Nitroprussid eine deutliche klinische Besserung der koronaren Herzkrankheit und des akuten Myokardinfarktes, die auch anhand von Messungen der entsprechenden Kreislaufparameter objektiviert werden konnten. Als Wirkungsmechanismus ist die vom Natrium-Nitroprussid bewirkte Herabsetzung des Pre- und Afterload des linken Ventrikels anzunehmen.

1.2 Chemie des Natrium-Nitroprussid

Nach der IUPAC-Nomenklatur ist das Natrium-Nitroprussid als Dinatriumpentacyanonitrosylferrat(II) zu bezeichnen. Es löst sich leicht in Wasser und fällt unter Lichteinfluß einer schnellen chemischen Zersetzung anheim. Es bildet sich so unter Lichteinfluß aus dem Pentacyanonitrosylferrat(II) ein Pentacyanoaquoferrat (BAUDISH, 1948; DEMPIR, 1968; STOERI, 1974). Im Anschluß an diesen Vorgang können, in Abhängigkeit vom chemischen Milieu, verschiedene Oxidationsvorgänge stattfinden (HARGRAVE, 1974; JUNG, 1965).

1.3. Metabolismus des Natrium-Nitroprussid

Natrium-Nitroprussid wird nach Einbringen in einen Organismus rasch metabolisiert. Nach initialer Abspaltung des Cyanid wird dieses durch das in den Geweben und in den Erythrozyten enthaltene Enzym Rhodanase in Gegenwart von freiem Schwefel zu Thiozyanat umgesetzt. Eine Umwandlung des Thiozyanat zum toxischen Cyanid ist durch die Thiozyanatoxidase zwar prinzipiell möglich

findet nach Darstellungen in der Literatur (PINES und CRYMBLE, 1952; GOLDSTEIN und RIEDERS, 1953) bei Konzentrationen des Cyanid, wie sie unter therapeutischen Dosen des Natrium-Nitroprussid auftreten, jedoch kaum statt. Die Halbwertszeit des Thiozyanat ist mit etwa 7 Tagen anzunehmen (PAGE, 1955; DEICHMANN et al., 1969). Da das Thiozyanat fast ausschließlich renal eliminiert wird, gelten diese Werte nur unter der Voraussetzung einer normalen Nierenfunktion. Nach einer Untersuchung von RAITHELHUBER und HÖBEL (1974) konnte eine spezifische Anreicherung des Natrium-Nitroprussid oder eines seiner Abbauprodukte im Organismus nicht nachgewiesen werden.

1.4. Wirkungen des Natrium-Nitroprussid

Kennzeichnendes und von allen Autoren beschriebenes Merkmal der Wirkung des Natrium-Nitroprussid ist die Herabsetzung des arteriellen Blutdruckes. JOHNSON (1929) fand einen Dosisabstand zwischen einer ausreichenden Dosierung zur Erschlaffung isolierter Gefäße und der notwendigen Dosis zur Herbeiführung von Relaxationen des uterinen glatten Muskels vom Faktor 100. Unter deutlich hypotensiv wirksamen Dosen fanden PAGE et al. (1955) keine Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus und Duodenums. Direkte Wirkungen auf den isolierten Vorhof des Kaninchens und auf das isolierte Herz wurden unter der hundertfachen Dosis, die ausreicht, um eine deutliche Relaxation der Kaninchenaorta herbeizuführen, nicht beobachtet. Die Arbeiten von PAGE (1955) und JOHNSON (1929) kommen zu dem Schluß, daß es das intakte Natrium-Nitroprussid-Molekül sein muß, das die geschilderten Effekte hervorruft, da sämtliche Kreislauffeffekte auftreten, lange bevor eine enzymatische Umsetzung in Thiozyanat oder Cyanid stattgefunden haben kann.

ROWE und HENDERSON (1974) berichten in einer Studie außer über die Herabsetzung des arteriellen Blutdruckes noch über Senkungen des mittleren Druckes im rechten Vorhof, des mittleren Pulmonalarteriendruckes sowie des peripheren Gesamtwiderstandes (berechnet aus Herminutenvolumen und arteriellem Druck) und des totalen Lungengefäßwiderstandes. Unterschiedliche Aussagen liegen über die Beeinflussung des Herzzeitvolumens durch Natrium-Nitroprussid vor. So berichten ROWE und HENDERSON (1974) über leichte Steigerungen des Herzminutenvolumens unter Natrium-Nitroprussid; dem stehen Untersuchungen von ADAMS (1973) und LUKA (1974) gegenüber, die unter Natrium-Nitroprussid keine Veränderungen des Herzminutenvolumens beobachten, und Untersuchungen von SCHLANT et al. (1962), die feststellen, daß es zu variablen Beeinflussungen dieses Parameters kommt; im Mittel ist eine Senkung des Herzzeitvolumens um rund 10 Prozent gemessen worden. Andere Untersuchungen an Patienten vor, nach und während verschiedener Narkosen (STYLES et al., 1973; WILDSMITH et al., 1973) legen den Schluß nahe, daß die Effekte des Nitroprussid im wesentlichen von den Kreislaufbedingungen vor Applikation dieser Substanz abhängig sind und möglicherweise sekundäre Folgeerscheinungen einer Herabsetzung des arteriellen Widerstandes und des venösen Tonus.

An Organdurchblutungen ist im wesentlichen die der Niere unter der Gabe von Nitroprussid untersucht worden. An Hunden mit normalem Blutdruck konnten PAGE et al. (1955) einen Anstieg der PAH-Clearance um etwa 20 Prozent nach Nitroprussid nachweisen, wohingegen an hypertonen Hunden die PAH-Clearance um 5 Prozent abnahm. BOSTRON und KALOYAMIDES (1972) wiesen an der isolierten Hundeniere nach der Gabe von Nitroprussid eine Abnahme des Gefäßwiderstandes, eine Zunahme des Blutflusses im isolierten Organ und eine ausgeprägte Natriurese nach.

Sie fanden, daß die Herabsetzung des renalen Widerstandes eine starke Senkung des arteriellen Druckes jedoch nicht vollständig zu kompensieren vermag, und so mit einer Einschränkung der Nierendurchblutung bei ausgeprägter Herabsetzung des arteriellen Druckes zu rechnen sei. TOUNTAS et al. (1964) berichten von einem Anstieg der koronaren Durchblutung. Ebenso wie bei der renalen Durchblutung konnte unter starken Senkungen des arteriellen Druckes diese Mehrdurchblutung der Koronararterien nicht aufrecht gehalten werden.

Veränderungen der Kontraktilität des Myokards (dp/dt) treten nach ADAMS (1973) unter der Gabe von Nitroprussid nicht auf.

DA LUZ et al. (1974) untersuchten die Wirkung des Nitroprussid am Hund mit experimenteller Myokardischämie. Sie berichten von einer signifikanten Besserung der Funktion des ischämischen Myokards; ebenso sei der entgleiste Myokardstoffwechsel mit steigendem regionalen Blutfluß normalisiert worden. Eine Abnahme der linksventrikulären Herzarbeit wird von MUELLER et al. (1974) am Hund mit Myokardischämie nach der Gabe von Nitroprussid geschildert.

1.5. Zielsetzung dieser Arbeit

Wie aus der Einleitung ersichtlich, ist das Natrium-Nitroprussid in einer Vielzahl von Untersuchungen im Hinblick auf seine Effekte auf die verschiedensten Kreislaufparameter untersucht worden.

Alle diese Untersuchungen sind, soweit direkt Kreislaufparameter gemessen wurden, so durchgeführt worden, daß das Herzminutenvolumen, wenn überhaupt, dann nur durch punktuelle Messungen bestimmt wurde. Da eine kontinuierliche Messung des Herzminutenvolumens den Untersucher vor erhebliche technische Schwierigkeiten *stelt,*

wurde in dieser Arbeit ein anderer Zugang zur Umgehung dieses Problems gewählt. Ausgehend von eigenen Untersuchungen am Hund mit intaktem Kreislaufsystem wurden ergänzende und vergleichende Untersuchungen mit einer Methodik vorgenommen, die es gestattete, das Herzzeitvolumen konstant zu halten. Dazu wurde an den Versuchshunden ein kompletter kardiopulmonaler Bypass installiert, in dem eine Blutpumpe die Funktion des Herzens übernahm. So konnte, bei konstant gehaltenem Herzminutenvolumen, zu eindeutigen Aussagen in Hinblick auf die Veränderung des arteriellen Gefäßwiderstandes gefunden werden. Unter diesen Bedingungen können nicht nur qualitative, sondern auch quantitative Aussagen zur venösen und arteriellen Dilatation durch Natrium-Nitroprussid gemacht werden.

2. Methodik

2.1. Messungen am Hund mit intaktem Kreislaufsystem

An insgesamt acht mischrassigen Hunden beiderlei Geschlechts (Gewicht zwischen 25 und 34 kg, Durchschnittsgewicht 28.5 kg) wurden Messungen bei intaktem Kreislaufsystem vorgenommen. Nach intravenöser Gabe von 500 mg Thiobarbital wurden die Tiere mit 2 mg Pancuronium-Bromid curarisiert, in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert und sofort mit Hilfe eines kombinierten Beatmungssystems (Byrd Mark 4 und Byrd Mark 8) künstlich beatmet. Während der Präparationen und Messungen wurde die Narkose mit einem Sauerstoff-Lachgas-Gemisch (Verhältnis 2:1) und Brom-Trifluoräthan zwischen 0.3 und 1.5% aufrechterhalten. Über die rechte Arteria brachialis wurde ein Doppeltip-Manometer (PC-770, Fa. Millar) unter Druckkontrolle soweit vorgeschoben, daß mit Hilfe des an der Spitze des Katheters angebrachten Druckaufnehmers der Druck im linken Ventrikel gemessen werden konnte. Mit dem ca. 5 cm distal am selben Katheter angebrachten zweiten Druckaufnehmer konnte der Aortendruck hinter den Aortenklappen gemessen werden. Ein weiteres Tip-Manometer (PC-470, Fa. Millar) wurde über die linke Arteria femoralis bis in Höhe der Aortenbifurkation zur Messung des peripheren arteriellen Druckes geschoben. Der Kohlensäuredruck in der Inspirations- und Expirationsluft wurde mit einem URAS-Gerät gemessen sowie ein Ekg in der Ableitung I mit Nadelelektroden abgenommen. Kontrollen des Säure-Basen-Haushaltes wurden regelmäßig nach der ASTRUP-Methode durchgeführt. Korrekturen erfolgten dementsprechend.

Folgende Parameter wurden auf einem Mehrkanalschreiber (Brush Instruments) fortlaufend registriert:

1. Druck in der Aorta ascendens (phasisch)
2. Druck in der Aorta ascendens (gemittelt)
3. Druck im linken Ventrikel
4. enddiastolischer Füllungsdruck im linken Ventrikel
(über eine 5fache Empfindlichkeit der genaueren Ablesbarkeit halber aus Kanal 3 abgeleitet.)

5. Ekg in der Ableitung I

6. Herzfrequenz (aus dem Ekg getriggert)

7. pCO_2 in der Inspirations- und Expirationsluft

Über eine Infusionspumpe (Fa. Braun Melsungen) wurde Natrium-Nitroprussid in den Dosierungen 5, 10 und 20 $\mu g/kg$ über eine Zeitdauer von jeweils drei Minuten in die linke Femoralvene der Versuchstiere infundiert.

2.2. Messungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass

An insgesamt 10 mischrassigen Hunden beiderlei Geschlechts (Gewicht zwischen 24 und 40 kg, Durchschnittsgewicht 31 kg) wurden Messungen im kardiopulmonalen Bypass vorgenommen. Nach Einleitung der Narkose mit 10-15 mg/kg Thiobarbital und anschließender Gabe von 400 mg/kg Chloralose und 400 mg/kg Urethan wurden die Tiere intubiert und über eine Starling-Pumpe mit reinem Sauerstoff beatmet. In 2stündigen Abständen wurde zur Narkoseerhaltung jeweils ein Viertel der Initialdosis an Chloralose-Urethan nachinjiziert. Vor der zur Anlage des kardiopulmonalen Bypass' notwendigen Thorakotomie wurde eine Dosis von 3 mg/kg Morphinum subcutan injiziert. Sämtliche Versuchstiere, sowie die zur Blutentnahme hinzugezogenen "Spendertiere" wurden mit 4 mg/kg Heparin heparinisiert.

Über die Vena brachialis sinistra wurde unter Röntgenkontrolle

ein Cournand-Katheter so in die V.cava superior eingeführt, daß die Katheterspitze am Abgang der V.brachiocephalica lag.

Von der V.saphena magna aus wurde ein zweiter Cournand-Katheter in die V.cava inferior eingeschoben; er hatte mit seiner Spitze etwa 15 cm unterhalb der Zwerchfellkuppel zu liegen. Bekanntlich hat die Milz beim Hund die Funktion eines Blutspeichers ; sie wurde, um unerwünschte intrakorporale Blutverschiebungen zu vermeiden, exstirpiert.

Ein operativer Zugang zum Herzen wurde über eine anterolaterale Thorakotomie im 4. Intercostalraum rechts erreicht. Weite Kanülen mit seitenständigen Öffnungen wurden in die Vv.cava superior und inferior eingebunden, und zwar über eine Inzisur im rechten Auriculum in die V.cava inferior und über eine Inzisur im lateralen rechten Atrium in die V.cava superior. Die Kanülierung der V.cava superior erfolgte dergestalt, daß der Zufluß aus der V.azygos in die V.cava superior nicht gestört war. Aus diesen beiden Kanülen floß das gesamte venöse Blut über Silikonschläuche, der Schwerkraft folgend, in den venösen Einflußstutzen eines Gasdispersionsoxygenators (Polystan Bubble-Oxygenator, Fa. Rygg-Kyrsgaard, später Optiflo-Oxygenator, Fa. Galen). Die Oxygenierungskammer des Oxygenators wurde mit einem O_2 - CO_2 -Gemisch durchströmt, dessen Mischungsverhältnis so gewählt wurde, daß im arteriellen Blut ein pCO_2 von 40 ± 5 mmHg herreschte. Das so arterialisierte Blut wurde von einer Rollerpumpe über ein Heizelement und einen elektromagnetischen Strömungsaufnehmer in die beiden Aa. femorales, in die Kanülen eingebunden Waren, zurückgepumpt.

Um im gesamten, an sich recht starren, Schlauchsystem zur Ver-

minderung der von der Rollerpumpe ausgehenden Druckspitzen, einen gewissen Windkessелеffekt zu erreichen, wurden vor und hinter der Rollerpumpe jeweils 10 cm lange hochelastische Faltenbälge in die extrakorporale Strombahn eingesetzt. Vermittels eines Heizelementes und einer in den Oxigenator integrierten Warmwasserheizung (beim Galen Optiflo) wurde die Bluttemperatur auf 38°C gehalten.

Nach Installation des kardiopulmonalen Bypass wurde die Aorta ascendens kurz über der Klappenebene abgeklemmt. Ebenso wurde die Pulmonalarterie verschlossen. Zur Vermeidung von Shunts zwischen Bronchialarterien und Lungenvenen wurden die Lungenhili ligiert. Im rechten und linken Ventrikel noch vorhandenes Blut wurde abgesaugt und in den Oxigenator zurückgepumpt.

Der Oxigenator diente zugleich als Blutreservoir und wurde initial mit ca. 2000 ml Blut gefüllt. Die Förderleistung der 'arteriellen' Rollerpumpe wurde in allen Versuchen konstant gehalten. Das in den Experimenten gefahrene 'HZV' wurde nach einer von LOCHNER (1957) ermittelten Beziehung aus dem Körpergewicht des jeweiligen Versuchstieres ermittelt:

$$\text{HZV l/min} = 3.5 \times \sqrt[3]{\text{kg}^2} \times 0.112$$

Die Drucke in der oberen und unteren Hohlvene wurden über elektronisch-mechanische Regelkreise auf 5 ± 0.2 mmHg eingestellt und konstant gehalten. Über den in der V. cava inferior liegenden Katheter wurde der dort herrschende Druck einem Statham-Element zugeleitet. Die von diesem Element abgeleiteten Ströme steuerten einen Differenzverstärker, der seinerseits einen Elektromotor mit Impulsen versorgte, durch den die Höhendifferenz zwischen

Versuchstier und Bubblesack-Oxygenator durch Heben und Senken desselben verändert wurde. So konnte der Druck in den Hohlvenen durch Veränderung des Abflusses in den Oxygenator gut eingestellt werden. Um auch unabhängig den Druck in der V.cava superior regeln zu können, wurde über einen ähnlichen Regelkreis der Querschnitt des aus der V.cava superior ableitenden Schlauches durch eine vermittels eines Motors gesteuerte Schlauchklemme eingestellt. Verschiebungen des intravasalen Blutvolumens konnten so an den Änderungen des Oxygenatorgewichtes, das über einen Dehnungsmeßstreifen fortlaufend registriert wurde, meßbar gemacht werden: Nimmt das intrakorporale Blutvolumen zu, so muß sich zwangsläufig das Oxygenatorgewicht erniedrigen; umgekehrt geht eine Abnahme des intrakorporalen Blutvolumens mit einer Zunahme des Oxygenatorgewichtes einher. Die kontinuierliche Messung des Oxygenatorgewichtes gab also quantitativen Aufschluß über im Experiment eingetretene intrakorporale Blutvolumenverschiebungen.

Da mit dieser Methode jedoch nur venöse Blutvolumen-Veränderungen gemessen werden sollten, ist, entsprechend den folgenden Überlegungen, eine Korrektur der gemessenen Gewichtsveränderungen des Oxygenators notwendig. Mit sich änderndem Druck im arteriellen System tritt eine Änderung des Blutvolumens im arteriellen Gefäßbett ein. So bewirkt eine Senkung des arteriellen Druckes eine Abnahme des arteriellen Blutvolumens. Dieses aus dem arteriellen System freigesetzte Volumen wird zusätzlich in den Oxygenator abgegeben und täuscht eine zusätzliche Zunahme des venösen Blutvolumens vor. Die bei Blutdruckveränderungen eintretenden Veränderungen des arteriellen Blutvolumens wurden rechnerisch ermittelt und von der Veränderung des Oxygenatorgewichtes subtrahiert, wenn im Experiment unter dem Ein-

fluß eines Pharmakons eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes gemessen wurde; wurde hingegen eine Senkung des arteriellen Druckes nach Gabe des zu untersuchenden Pharmakons gemessen, so mußte zur gemessenen Veränderung des Oxigenatorgewichtes dieser ermittelte Betrag addiert werden. Unter der Gabe von Natrium-Nitroprussid traten allerdings nur Senkungen des arteriellen Druckes auf.

REMINGTON und HAMILTON stellten 1947 eine Druck-Volumen-Beziehung des arteriellen Systems an Hunden auf, die den aktuellen Füllungszustand des arteriellen Systems bei verschiedenen arteriellen Drucken angibt, auf. Die in ihrer Arbeit angegebenen Werte wurden von ml/m^2 Körperoberfläche auf ml/kg Körpergewicht umgerechnet.

Es wurde vorausgesetzt, daß im arteriellen System bei einem Druck von 100 mmHg 15% von $1/13$ des Körpergewichtes = 11,5 ml Blut / kg enthalten sind. Die Tabelle mit den errechneten Korrekturwerten ist als Tabelle 1 wiedergegeben.

So konnten Volumenveränderungen des kapazitiv-venösen Systems des großen Kreislaufes quantitativ erfasst werden. Die Erstbeschreibung dieser Methodik ist in den Arbeiten von MÜLLER-RUCHHOLTZ et al. (1977) gegeben.

Auf einem Mehrkanalschreiber (Dynograph r, Fa. Beckman) wurden folgende Größen registriert: das Fördervolumen der arteriellen Rollerpumpe in ml/min , der arterielle Blutdruck in der A. carotis communis in mmHg, die Drucke in den Vv. cavae inferior und superior in mmHg und das Gewicht des Oxigenators in Pond=ml Blut .

Bei der weiteren Verarbeitung der Daten wurden die gemessenen Veränderungen des Oxigenatorgewichtes in ml/kg Körpergewicht der Versuchstiere angegeben. Außerdem wurde in regelmäßigen Abständen ein Säure-Basen -Status nach der ASTRUP-Methode erhoben. Abweichungen wurden auf übliche Weise korrigiert. Regelmäßige

Hämatokritbestimmungen wurden ebenfalls vorgenommen. Über eine externe Heizvorrichtung wurde die Körpertemperatur der Versuchstiere auf $38 \pm 1^{\circ}\text{C}$ gehalten.

Eine schematische Darstellung des Versuchsaufbaus findet sich in Abbildung 1. Natrium-Nitroprussid wurde als wässrige Lösung in Dosierungen von 10, 20, 50 und 100 $\mu\text{g/kg}$ über eine verdunkelte Infusionspumpe in die arterielle Rückführung kurz vor den Aa. femorales über eine Zeit von 3 Minuten infundiert.

3. Ergebnisse

3.1. Messungen am Hund mit intaktem Kreislaufsystem

Natrium-Nitroprussid wurde in den Dosierungen 5, 10 und 20 $\mu\text{g/kg}$ insgesamt 13mal infundiert. Die Senkungen des arteriellen Mitteldruckes, gemessen in der Aorta ascendens, betrugen bei einem mittleren Ausgangsdruck von 115 ± 7.2 mmHg 23 ± 4.0 mmHg, 30 ± 4.1 mmHg und 38.7 ± 3.7 mmHg. Es waren weiter deutliche Senkungen des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel zu verzeichnen. Sie betrugen bei einem mittleren Ausgangsdruck von 5.2 ± 1.0 mmHg 1.6 ± 0.3 mmHg 2.2 ± 0.6 mmHg und 2.7 ± 0.7 mmHg. Eine Beeinflussung der Herzfrequenz trat nicht auf. Über dem gesamten Dosisbereich war die Dosis-Wirkungsbeziehung sowohl für die Senkung des Aortendruckes als auch für die Senkung des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel signifikant. Abbildung 2 zeigt eine Originalregistrierung. Eine Zusammenfassung der Messergebnisse ist in Tabelle 2 gegeben. Die Dosis-Wirkungszusammenhänge sind aus den Abbildungen 3 und 4 zu entnehmen.

3.2. Messungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass

Natrium-Nitroprussid wurde in diesem Versuchsaufbau insgesamt

16mal in den Dosierungen 10, 20, 50 und 100 $\mu\text{g/kg}$ verabreicht.

Bei Dosen von 10 $\mu\text{g/kg}$ waren weder Senkungen des arteriellen Mitteldruckes noch Änderungen des venösen Volumens deutlich zu verzeichnen. Unter den höheren Dosierungen wurden Senkungen des arteriellen Mitteldruckes bei einem Ausgangswert von 90.2 ± 11.6 mmHg um 7.3 ± 3.5 mmHg, 9.5 ± 4.7 mmHg und 21 ± 2.4 mmHg gemessen.

Unter denselben Dosen nahm das venöse Volumen um 1.46 ± 0.3 ml/kg, 1.94 ± 0.26 ml/kg und 2.34 ± 0.6 ml/kg zu. Die venösen Effekte traten später auf als die arteriellen. So war der Beginn der arteriellen Drucksenkung unter den genannten Dosierungen 0.88 ± 0.24 min., 0.44 ± 0.08 min. und 0.38 ± 0.03 min nach Infusionsbeginn zu messen. Demgegenüber waren venöse Effekte innerhalb von 1.56 ± 0.32 min., 0.72 ± 0.07 min. und 2.00 ± 0.61 min. nach Infusionsbeginn zu verzeichnen.

Ebenso trat das Wirkungsmaximum im arteriellen Bereich früher (3 ± 0.53 min., 3.05 ± 0.07 min. und 3.08 ± 0.06 min. nach Infusionsbeginn) auf als die maximale Wirkung im venösen Bereich (4.49 ± 0.85 min., 4.35 ± 0.02 min. und 7.76 ± 0.63 min. nach Infusionsbeginn).

Auch die Zeit bis zum Rückgang auf den Ausgangswert wurde venös länger als arteriell gemessen (11.87 ± 1.17 min., 11.34 ± 0.8 min. und 12.66 ± 1.09 min. gegenüber 9.2 ± 1.34 min., 9.26 ± 1.3 min. und 11.14 ± 1.86 min. nach Infusionsbeginn).

Über dem genannten Dosisbereich war die Dosis-Wirkungsbeziehung sowohl für die Senkung des arteriellen Druckes als auch für Zunahme des venösen Volumens signifikant. Diese Zusammenhänge sind in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt. Abbildung 5 zeigt eine Originalregistrierung. In Tabelle 3 ist eine Zusammenfassung der Meßergebnisse gegeben.

4. Besprechung der Ergebnisse

4.1. Messungen am Hund mit intaktem Kreislauf

Unter Natrium-Nitroprussid kommt es am Hund mit intaktem Kreislauf zu einer starken Senkung des arteriellen Druckes sowie zu einer erheblichen Abnahme des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel.

Da in dieser Methode weder eine Messung noch eine Konstanthaltung des Herzzeitvolumens vorgenommen wurde, ist die Frage ob und in wie weit eine Beeinflussung des HZV an der Senkung dieser Drucke beteiligt ist, anhand dieser Ergebnisse nicht zu beantworten. Klar wird durch diese Ergebnisse allerdings, daß unter der Gabe von Nitroprussid die Nachbelastung und Vorbelastung des linken Ventrikels abnehmen. Es konnte darüber hinaus eine Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt werden. Sicher und in der Literatur mehrfach beschrieben ist die dilatatorische Wirkung des Natrium-Nitroprussid auf das arterielle System. Wie gleichzeitig die glatte Muskulatur des venösen Bettes beeinflusst wird, kann nur im Zusammenhang mit den Messungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass quantitativ erfasst werden.

4.2. Messungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass

Auch am Hund im kardiopulmonalen Bypass senkt Natrium-Nitroprussid den arteriellen Blutdruck. Da in diesen Versuchsaufbau das Herzzeitvolumen konstant gehalten wurde, sind Senkungen des arteriellen Druckes direkte Manifestation der Herabsetzung des peripheren Widerstandes. Da die Drucke in den Hohlvenen konstant gehalten wurden, darüber hinaus auch das HZV, können die beobachteten Zunahmen des venösen Volumens nur auf eine venöse Dilatation zurückgeführt werden. Es kommt hämodynamisch zu einem "venous pooling", der venöse Rückstrom zum Herzen sinkt ab.

Ergebnis der Untersuchungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass ist

also der direkte quantitative Nachweis, daß Natrium-Nitroprussid zu einer Herabsetzung des Pre- und Afterloads des Herzens führt.

4.3. Synoptische Betrachtung der Ergebnisse

Dem Verfasser schien die Kombination der beiden geschilderten Methoden aus verschiedenen Gründen geeignet zu sein, um die Wirkung des Natrium-Nitroprussid auf den peripheren Kreislauf und im Besonderen auf das kapazitiv-venöse System des Kreislaufes zu untersuchen. Ausgehend von den Experimenten am Hund mit intaktem Kreislaufsystem stellt sich zunächst die Frage nach den Zuständen kommen der beobachteten Senkungen des arteriellen Blutdruckes und des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel. Am intakten Ganztier ist lediglich eine Feststellung der beschriebenen Effekte ohne eine Differenziermöglichkeit, auf welchem Wege sie zustande gekommen sind, möglich. So ist die Senkung des arteriellen Druckes prinzipiell auf zwei Wegen möglich: erstens über eine Verminderung des peripheren Widerstandes und zweitens über eine Abnahme des Herzzeitvolumens. Entsprechend kann die Senkung des enddiastolischen Druckes über eine Herabsetzung des arteriellen Gefäßwiderstandes und der daraus resultierenden erhöhten Entleerung des linken Ventrikels während der Systole bedingt sein wie auch durch eine Abnahme des venösen Rückstromes zum Herzen. Messungen des peripheren Widerstandes sind unter der Gabe von Nitroprussid mehrfach unternommen worden. Allerdings ist in all diesen Arbeiten dieser Parameter aus dem gemessenen Herzzeitvolumen und dem gemessenen arteriellen Blutdruck rechnerisch ermittelt worden. Diese Methode kann mit erheblichen Fehlern behaftet sein. Das in dieser Arbeit angewandte Verfahren, auf den peripheren Widerstand anhand des Blutdruckabfalls bei konstant gehaltenem Herzzeitvolumen zu schließen, dürfte genau-

er sein. In der beschriebenen Methodik am Hund im kardiopulmonalen Bypass wurden darüberhinaus Messungen von unter Nitroprussid eventuell auftretenden Dilatationen im venösen Strombett quantitativ erfasst.

Mit den gemessenen Senkungen des arteriellen Blutdruckes und der Zunahme des venösen Volumens wurden also Senkungen des peripheren Widerstandes und venöse Dilatationen gemessen.

Vergleicht man die unter Natrium-Nitroprussid aufgetretenen Änderungen des arteriellen Blutdruckes in beiden Versuchsanordnungen, so fällt auf, daß bei gleicher Dosierung die Senkung des arteriellen Druckes am Hund mit intaktem Kreislauf wesentlich größer ausfielen, als am Hund im kardiopulmonalen Bypass. So senkte eine Dosis von 20 µg/kg am Hund mit intaktem Kreislaufsystem den arteriellen Druck im Mittel um 31.9% während unter der gleichen Dosis der Druck am Hund im kardiopulmonalen Bypass nur um im Mittel 7.7% sank. Zu einem gewissen Grade mag für diese Diskrepanz sicher eine Ursache in der Unterschiedlichkeit der Versuchsanordnungen zu suchen sein. Im wesentlichen wird hier dem im kardiopulmonalen Bypass um ca. 50% erhöhten zirkulierenden Blutvolumen eine Bedeutung zuzukommen haben, da ja bereits vor Anlage des Bypass' der Oxigenator mit ca. 2000 ml Blut gefüllt sein mußte. Dennoch scheinen dem Verfasser die quantitativen Unterschiede der Effekte auf den Blutdruck zu groß, als daß sie allein dadurch begründet werden könnten. Zumindest ein zusätzlicher Faktor ist zu diskutieren: Durch die Abnahme des venösen Rückstromes, die am Hund im kardiopulmonalen Bypass verzeichnet wurde, mußte es an einem intakten Kreislauf zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens gekommen sein. Diese Überlegung gibt berechtigten Anlass zu der Annahme, daß die am Hund mit intaktem Kreislauf gemessenen stärkeren Senkungen des arteriellen

Blutdruckes auf das Zusammenwirken erstens der Senkung des peripheren Widerstandes und zweitens der Abnahme des Herzzeitvolumens zurückzuführen sind, während am Tier im kardiopulmonalen Bypass die Abnahme des arteriellen Druckes nur aufgrund der Herabsetzung des peripheren Widerstandes und damit weniger ausgeprägt stattfindet. Aufgrund dieser Ergebnisse ist neben der Abnahme des peripheren Widerstandes und einer venösen Dilatation eine durch eingetretenes "venous pooling" hervorgerufene Senkung des Herzzeitvolumens zumindest als wahrscheinlich anzunehmen.

4.4. Die eigenen Messungen im Vergleich zu Messungen anderer Untersucher

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen anderer Untersucher, die mit ähnlichen Versuchsanordnungen den Einfluß des Natrium-Nitroprussid auf Kreislaufparameter untersucht haben, so stellt man zunächst weitgehende qualitative Übereinstimmung fest. Direkt wurde allerdings bislang von den hier diskutierten Parametern nur der Einfluß auf den arteriellen Blutdruck und auf den enddiastolischen Druck im linken Ventrikel gemessen. So verzeichneten PAGE et al. (1955), KYNCL (1971), ROSS und COLE (1973) und ROWE und HENDERSON (1974) an narkotisierten Versuchstieren starke Senkungen des arteriellen Blutdruckes. MAHER und BOLLMAN (1955) maßen auch am wachen Hund deutliche Senkungen der arteriellen Drucke. Änderungen des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel wurden von MILLER et al. (1976) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und von SWAN et al. (1975) an Hunden nach künstlichen Verschlüssen einer Herzkranzarterie unter der Gabe von Natrium-Nitroprussid gemessen. Die in dieser Arbeit unternommenen Unter-

suchungen zur "Wirkung" des Natrium-Nitroprussid auf Dilatationen im venösen Gefäßbett hin finden ein indirektes Korrelat in den Untersuchungen von ROSS und COLE (1973). Dort wurden nach Nitroprussid-Gabe Senkungen des Druckes in der V. jugularis externa gemessen. Davon ausgehend diskutieren die Verfasser eine venöse Dilatation infolge Natrium-Nitroprussid. Senkungen des totalen peripheren Widerstandes sind am Hund von ROSS und COLE (1973) und von ROWE und HENDERSON (1974) nach der Formel arterieller Druck/Cardiac Output nach der Gabe von Nitroprussid errechnet worden. Die Frage nach der Beeinflussung des Herzzeitvolumens durch Natrium-Nitroprussid kann anhand der in der Literatur geschilderten Versuchsergebnisse nicht eindeutig geklärt werden. An tierexperimentellen Arbeiten liegen hier die Berichte von ROSS und COLE (1973) und von ROWE und HENDERSON (1974) vor. Nach punktuellen Messungen fanden sich erhebliche Steigerungen des HZV. Dem stehen etliche klinische Arbeiten mit variierenden Antworten zu dieser Frage gegenüber.

UEBIS et al. (1974) berichten von Steigerungen des HZV nach Gabe von Nitroprussid bei 12 Patienten mit akutem Myokardinfarkt. CHATTERJEE et al. (1973) sowie FRANCIOSA et al. (1972) kommen bei vergleichbarem Krankengut zu ähnlichen Ergebnissen. STYLES et al. (1973) berichten von Senkungen des HZV bei wachen Patienten sowie von Steigerungen bei Patienten in Narkose. SCHLANT et al. (1962) berichten von leichten Senkungen des HZV bei 13 wachen Patienten mit normalem Blutdruck und ausgeprägteren Senkungen dieses Parameters bei Patienten mit manifester Hypertension (Blutdruck diastolisch über 100 mmHg), die mittels Nitroprussid auf normale Blutdruckwerte eingestellt wurden (Blutdruck diastolisch kleiner gleich 90 mmHg). BHATIA et al. (1973) maßen an 23 Hypertonikern, die außer Natrium-Nitroprussid keine Antihyper-

tensiva erhielten, nach Nitroprussid einen etwa 10%igen Abfall des HZV. Im Kapitel 4.3. ist hergeleitet worden, wie der Verfasser zu der Meinung kommt, einen Abfall des HZV unter der Gabe von Nitroprussid bei narkotisierten Hunden anzunehmen.

Quantitative Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Untersucher gestalten sich schwierig, da in der Mehrzahl der Arbeiten Angaben zur Dosierung des Natrium-Nitroprussid mit letzter Exaktheit schwer zu ermitteln sind. Nicht zuletzt deshalb wurden in dieser Arbeit standardisierte Dosierungsbedingungen nicht nur hinsichtlich der Dosis $\mu\text{g/kg}$, sondern auch in bezug auf die zur Infusion benötigte Zeit gewählt. Besonders in klinischen Untersuchungen am ~~am~~ Menschen sind die Dosierungen aus verständlichen Gründen variabel gehalten und nach Erreichen von therapeutisch vertretbaren Senkungen des arteriellen Druckes abgebrochen worden. Auch in den tierexperimentellen Arbeiten, die hier erwähnt wurden, wurde Nitroprussid entweder in Einheitsdosen gegeben, die nicht auf das Körpergewicht der Versuchstiere abgestimmt waren, oder häufig auch in Dosen in $\mu\text{g/kg/min}$, wo dann aber wesentlich andere Infusionszeiten gewählt wurden als in dieser Arbeit. Der Vergleich von Absolutdosen ohne Angabe der Zeitdauer, in der die Applikation dieser Dosen erfolgte, scheint jedoch unter Hinblick auf die schnelle Verstoffwechselung des Nitroprussid zu Thiozyanat, einem kreislaufpharmakologisch kaum wirk-samen Metaboliten, problematisch. Die im Folgenden gegebenen Vergleichswerte sind so auch mehr als ein grober Anhalt zu sehen, denn als vollständig exakter quantitativer Vergleich. Unter diesen Vor-behalten kommt man zu der Erkenntnis, daß in den Untersuchungen des Vefassers etwas geringere Effekte bei ähnlichen Dosen gemessen wurden als in vergleichbaren Arbeiten anderer Untersucher.

PAGE et al.(1955) messen nach Dosen von $2.5 \mu\text{g/kg}$ an narkotisierten

Hunden Senkungen des arteriellen Blutdruckes von im Mittel 57 mmHg. Angaben zur Infusionsdauer sind nicht gegeben. ROWE und HENDERSON (1974) applizierten Dosen von $8\mu\text{g/kg/min}$ narkotisierten Hunden über Zeiträume von etwa 20 Minuten (Absolutdosis daher etwa $120\mu\text{g/kg}$) und messen Senkungen des arteriellen Druckes von 7.7%, Senkungen des Druckes in der A.pulmonalis von 11.8% und Senkungen des Druckes im rechten Vorhof von im Mittel von 28.8%.

ROSS und COLE (1973) infundieren Dosen zwischen 0.5 und $30\mu\text{g/kg/min}$ bis zu Absolutdosen von zwischen 5 und $60\mu\text{g/kg}$ und maßen Senkungen des arteriellen Druckes, beispielsweise bei einer Dosis von $30\mu\text{g/kg}$ von etwa 27%. Am Hund mit intaktem Kreislaufsystem wurden vom Verfasser bei Dosen zwischen 5 und $20\mu\text{g/kg/3min}$ Senkungen des arteriellen Druckes von im Mittel von 26% gemessen. Im selben Dosisbereich traten am Hund im selben Versuchsaufbau Senkungen des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel von im Mittel von 44% auf. Demgegenüber fallen die Senkungen des arteriellen Druckes am Hund im kardiopulmonalen Bypass geringer aus: In einem Dosisbereich von zwischen 20 und $100\mu\text{g/kg/3min}$ traten Senkungen dieses Parameters von im Mittel von 14% auf.

4.5.

Ergebnisse dieser Arbeit unter klinischen Aspekten
Gefäßdilatierende Substanzen sind in der letzten Zeit mehr und mehr zur Therapie des akuten Myokardinfarktes und auch ursächlich anders bedingter Formen linksventrikulärer Herzinsuffizienz eingesetzt worden. Nitroglyzerin, ursprünglich zur Therapie der Angina pectoris unter der Vorstellung verwandt, dadurch eine selektive Dilatation der Koronargefäße herbeizuführen, hat im Rahmen von pharmakologischen Untersuchungen jedoch auch extrakardiale

Wirkungen gezeigt. Eine bedeutende Zahl von Untersuchern ist der Meinung, daß Nitroglyzerin über den dilatierenden Effekt an den Koronargefäßen hinaus zu einer Herabsetzung des arteriellen Widerstandes sowie zu einem "venous pooling" infolge einer Venodilatation führt (BUSSMANN 1975, HAGEMANN et al. 1973, MASON und BRAUNWALD 1965, PARKER et al. 1971, RAFF und LOCHNER 1974). Der Mechanismus der Herabsetzung der Vorbelastung (Preload) und gleichzeitig der Nachbelastung (Afterload) ist als ursächlich für eine Herabsetzung der Herzarbeit und damit für eine maximale Schonung des Myokards unter der alimentatorischen Extremsituation, wie sie beim akuten Infarkt nach Verschuß oder hochgradiger Stenosierung einer Herzkranzarterie auftritt, angesehen worden. Ein "ideales" Therapeutikum für solche Notfälle sollte über eine große therapeutische Breite, eine hohe therapeutische Sicherheit und über eine Steuerbarkeit verfügen. Alle diese Eigenschaften vereinigt das Natrium-Nitroprussid auf sich. Darüber hinaus sollte bei einer optimalen Dilatation im arteriellen Bereich eine ebenso ausgeprägte Wirkung in venösen Bereich zu verzeichnen sein. Idealerweise sollte durch die betreffende Substanz der arterielle Druck gerade stark genug herabgesetzt werden, um den linken Ventrikel deutlich zu entlasten, aber nicht so stark, daß infolge des so erniedigten systemischen Druckes etwa die Durchblutung der Koronararterien abnehme. Gleichzeitig sollte beträchtliches und hämodynamisch bedeutsames "venous pooling" infolge einer Venodilatation auftreten. Das optimale Zusammenwirken aller dieser Wirkungskomponenten ist entscheidend für den therapeutischen Wert einer solchen Substanz. Quantitative Untersuchungen und Vergleiche der arteriellen und venösen Wirkungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass sind für das Nitroglyzerin und das Molsidomine von Grund et al. (1977) durchgeführt worden. In ihrer Arbeit wird geschildert, daß

unter Nitroglyzerin rasch eine Tachyphylaxie auftritt. So wurden signifikante Unterschiede festgestellt beim quantitativen Vergleich der Wirkungen der Erstinjektionen und der Folgeinjektionen am selben Versuchstier. Es fielen die Wirkungen der Folgeinjektionen bei gleicher Dosierung niedriger aus als die der Erstinjektionen. Es soll hier im Hinblick auf die Tatsache, daß diese Substanzen eventuell auch beim frischen Infarkt gegeben werden müssen, die Effekte des Natrium-Nitroprussid mit denen der Nitroglyzerin-Erstinjektion verglichen werden. Unter einer Dosis, die den arteriellen Blutdruck um etwa 13 mmHg senkt, nahm unter Nitroglyzerin das venösen ^{Volumen} um 2.3 ml/kg, unter Natrium-Nitroprussid um 1.87 ml/kg und unter Molsidomine um 3.82 ml/kg zu. Die Wirkungen von Natrium-Nitroprussid und Nitroglyzerin treten sehr schnell ein, während die Senkung des Venentonus durch Molsidomine in der angegebenen Größe nach etwa 20 Minuten gemessen wurde. Natrium-Nitroprussid führt, bezogen auf den gleichen dilatatorischen Effekt an den Arteriolen zum geringsten dilatatorischen Effekt auf das venöse System. Dazu ist allerdings noch zu bemerken, daß diese Verhältnisse sich in dem Moment ändern, in dem unter der Gabe von Nitroglyzerin eine Tachyphylaxie auftritt.

Das Wissen um die quantitative Ausprägung der arteriellen und venösen Wirkung dieser Substanzen ist wesentlich für die klinische Anwendung. Es wird die Indikation zur Verabfolgung eines dieser Stoffe sich nach den Ausgangsparametern des Kreislaufes zu richten haben. Ist es beispielsweise notwendig, den arteriellen Blutdruck maximal zu senken bei mäßiger Senkung des venösen Gefäßtonus, so wird die Applikation von Natrium-Nitroprussid am zweckmäßigsten erscheinen, soll in erster Linie die Vorbelastung des Herzens und danach erst der arterielle Druck gesenkt werden, so wird in der klinischen Anwendung dem Molsi-

domine der Vorzug zu geben sein. Andere substanz-spezifische Eigenschaften haben demgegenüber in den Hintergrund zu treten. So wirkt Natrium-Nitroprussid am schnellsten und ist damit auch am besten in seiner Wirkung zu steuern. Zur Tachyphylaxie der einzelnen Substanzen läßt sich lediglich in Bezug auf das Nitroglyzerin und das Natrium-Nitroprussid Stellung beziehen: Während eine Tachyphylaxie beim Nitroprussid auszuschließen ist, tritt sie unter Nitroglyzerin gehäuft auf. Diese Feststellung ist von bedeutendem klinischen Gewicht und kann eventuell zum Ausscheiden des Nitroglyzerin in der klinischen Anwendung führen.

Auf jeden Fall ist anhand der Ergebnisse dieser Untersuchungen und dieser vergleichenden Gegenüberstellung von drei arteriell und venös dilatierenden Substanzen eine rationellere und spezifischere Behandlung des akuten Myokardinfarktes und anderer Formen des sog. "low output syndromes" zu versuchen. Da alle diese Pharmaka bereits in der klinischen Erprobung sich befinden, scheint dieser Vorschlag realistisch und durchführbar.

5. Zusammenfassung:

An 8 narkotisierten Hunden mit intaktem Kreislaufsystem und 10 Hunden im kardiopulmonalen Bypass wurden die Wirkungen des Natrium-Nitroprussid auf den peripheren Blutkreislauf untersucht. Am Hund mit intaktem Kreislauf wurden Senkungen des arteriellen Blutdruckes und des Druckes im linken Ventrikel nach Natrium-Nitroprussid gemessen. Die Dosis-Wirkungszusammenhänge waren signifikant.

Am Hund im kardiopulmonalem Bypass konnten aufgrund der Konstanthaltung des Herzzeitvolumens und der Drucke in den beiden Hohlvenen Veränderungen der Blutfüllung des kapazitiv-venösen Systemes des großen Kreislaufes quantitativ erfasst werden. Es wurden nach Gabe von Natrium-Nitroprussid unter diesen Versuchsbedingungen Senkungen des arteriellen Blutdruckes und Zunahmendes venösen Volumens registriert. Letztere müssen aufgrund der Versuchstechnik als venöse Dilatationen interpretiert werden; die Senkungen des Blutdruckes sind in dieser Meßtechnik als Ausdruck einzig einer arteriellen Widerstandsherabsetzung aufzufassen. Die venöse Dilatation trat später auf als der Abfall des arteriellen Blutdruckes und hielt länger an. Für die Senkung des arteriellen Blutdruckes und die Zunahme des venösen Blutvolumens am Hund im kardiopulmonalen Bypass waren Dosis-Wirkungs-Beziehungen signifikant.

Am Hund mit intaktem Kreislaufsystem traten unter gleichen Dosen Natrium-Nitroprussid wesentlich ausgeprägtere Senkungen des arteriellen Blutdruckes auf als am Hund im kardiopulmonalen Bypass.

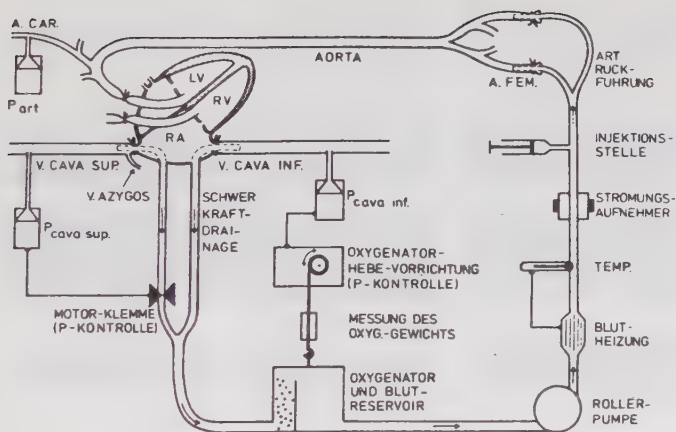
Es ist anzunehmen, daß eine Herabsetzung des Herzminutenvolumens am Hund mit intaktem Kreislaufsystem zu dieser stärkeren Senkung des arteriellen Blutdruckes beiträgt. Venöse Dilatationen resultieren in einem sog. "venous pooling" und führen am intakten Kreislauf zu

einer Herabsetzung des venöse Rückstromes zu Herzen; daraus muß eine Herabsetzung der Volumen-Zeit-Leistung des linken Ventrikels folgen.

Natrium-Nitroprussid senkt also durch venöse Dilatation den Rückstrom zum rechten Herzen (Preload) und durch Herabsetzung des arteriellen Widerstandes die Nachbelastung des linken Ventrikels (Afterload). Auf diesem Mechanismus beruht der therapeutische Erfolg, mit dem von anderen Untersuchern Natrium-Nitroprussid zur Behandlung beispielsweise des akuten Myokardinfarktes eingesetzt wurde. Mit dieser Arbeit wurde eine quantitative Analyse der arteriellen und venösen Wirkung des Natrium-Nitroprussid vorgenommen. Durch den Vergleich dieser Ergebnisse mit unter gleichen Bedingungen analysierten anderen Gefäßdilatoren kann so der therapeutische Stellenwert des Natrium-Nitroprussid bei den genannten Indikationen gefunden werden.

Abbildung 1

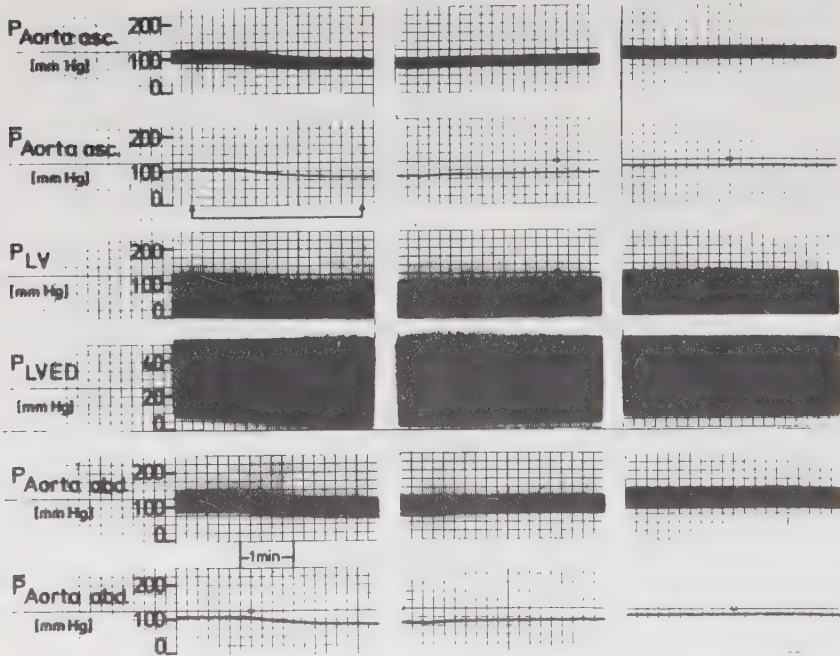
Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus am Hund im kardio-pulmonalen Bypass.



Die Pfeile kennzeichnen den Blutstrom durch den angelegten kardio-pulmonalen Bypass: Der Schwerkraft folgend fließt das venöse Blut über die abgebildeten Kanülen aus den intrakorporalen Kreislauf in den Oxigenator, wird dort mit einem Gasgemisch durchströmt und so "arterialisiert" und von einer Rollerpumpe über einen Wärmetauscher, in dem die Bluttemperatur auf 38°C gebracht wird und einen elektromagnetischen Strömungsaufnehmer dem intrakorporalen Kreislaufsystem durch die Vv. femorales wieder zugeführt. Über den Dehnungsmeßstreifen wird das Gewicht des Oxigenators fortlaufend registriert; Änderungen dieses Gewichtes zeigen Änderungen des intrakorporalen Blutvolumens quantitativ an. Durch Heben und Senken des Oxigenators, gesteuert durch den Druck in der V. cava inf. wird der Druck in der unteren Hohlvene konstant gehalten. Die Konstanzhaltung in der oberen Hohlvene wird über den gleichen Regelkreis konstant gehalten; hier erfolgt die Steuerung des Abflusses in den Oxigenator über eine motorisch eingestellte Schraubklemme im Ablaufschlauch.

Abbildung 2

Originalregistrierung eines typischen Versuchsablaufes am Hund mit intaktem Kreislaufsystem.



- $P_{\text{aorta asc.}}$ - phasischer Druck in der Aorta ascendens
- $\bar{P}_{\text{aorta asc.}}$ - Mitteldruck in der Aorta ascendens
- P_{LV} - phasischer Druck im linken Ventrikel
- P_{LVED} - enddiastolischer Druck im linken Ventrikel
- $P_{\text{aorta abd.}}$ - phasischer Druck in der Aorta abdominalis
- $\bar{P}_{\text{aorta abd.}}$ - Mitteldruck in der Aorta abdominalis

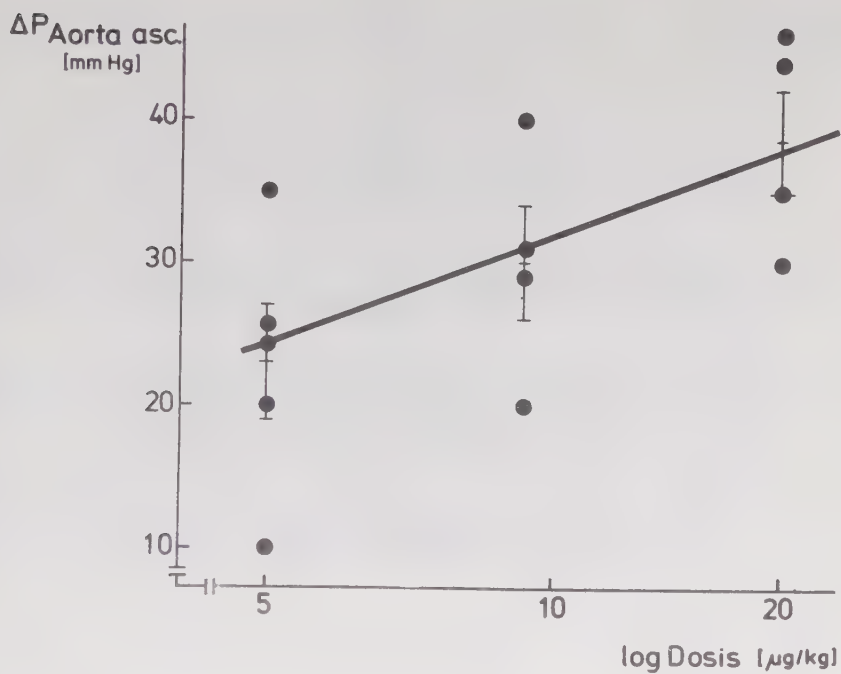
Die Injektionszeit von drei Minuten ist unter Kanal 2 eingezeichnet
Es wurde eine Dosis von 10 $\mu\text{g/kg}$ appliziert

Unter dieser Dosis sinkt der Druck in der Aorta ascendens von
im Mittel von 105 mmHg auf 75 mmHg.

Der P_{LVED} sinkt von 9 mmHg auf 5 mmHg.

Abbildung 3

Änderungen des Blutdruckes in der Aorta ascendens in Abhängigkeit von log Dosis Natrium-Nitroprussid. Messungen am Hund mit intaktem Kreislaufsystem.

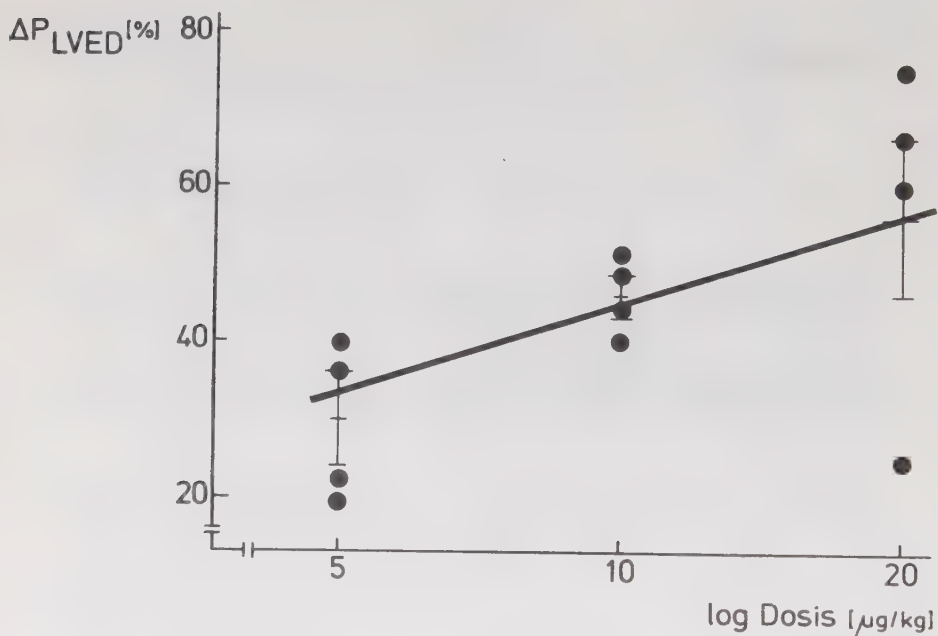


$$y = 4.541 + 26.062x \pm 7.982$$

$$r = 0.663 \pm 0.226 \quad (p = 0.02) \quad N = 13$$

Abbildung 4

Änderungen des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel in
Abhängigkeit von log Dosis Natrium-Nitroprussid. Messungen am
Hund mit intaktem Kreislaufsystem.

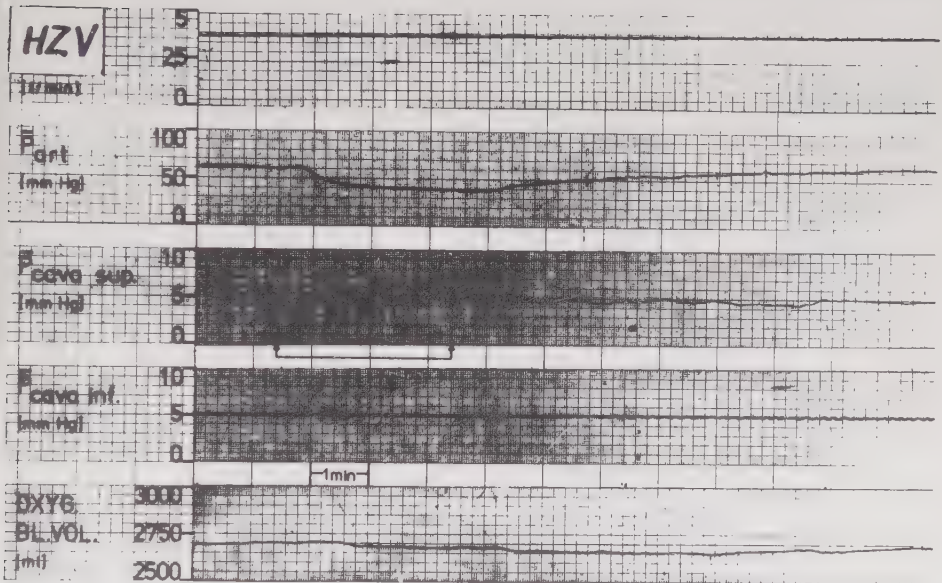


$$y = -0.352 + 44.435x \pm 13.579$$

$$r = 0.661 \pm 0.237 \quad (p = 0.02) \quad N = 12$$

Abbildung 5

Originalregistrierung eines Versuchsablaufes am Hund im kardio-pulmonalen Bypass.



Dog No 75, 29 kg, sodium nitroprusside 100 µg/kg over 3 min

HZV - Förderleistung der arteriellen Rollerpumpe

P art. - arterieller Mitteldruck

P cava sup. - Mitteldruck in der oberen Hohlvene

P cava inf. - Mitteldruck in der unteren Hohlvene

Oxyg. Bl. Vol. - Blutvolumen des Oxygenators

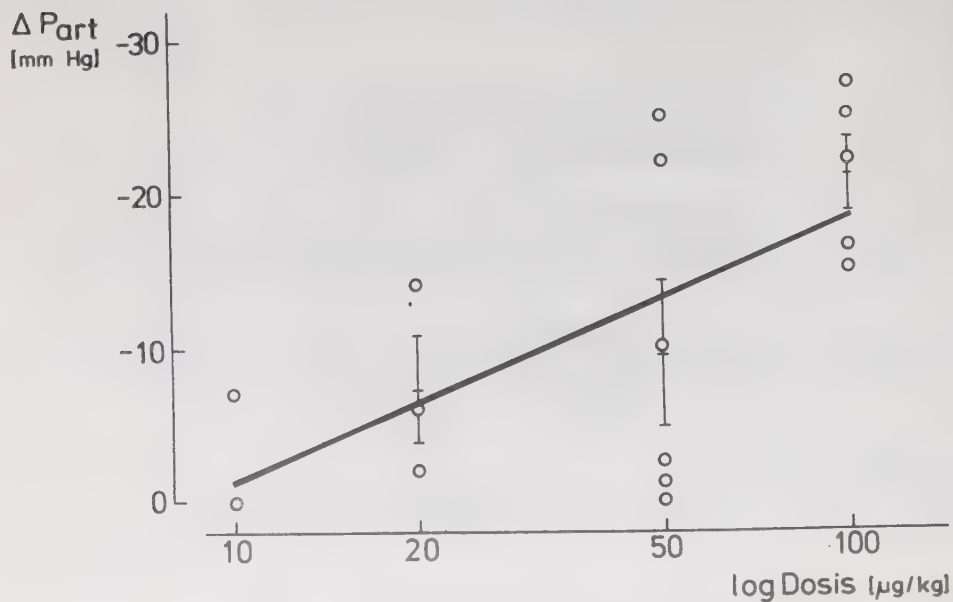
Die Injektionszeit von drei Minuten ist unter Kanal drei eingezeichnet. Es wurden 100 µg/kg appliziert.

Der arterielle Mitteldruck sinkt unter dieser Dosis von 60 mmHg auf 48 mmHg, das Oxygenatorvolumen nimmt um 53 ml ab, das entspricht nach Korrektur des arteriellen Druckabfalls einer Zunahme des venösen Volumens um 1.9 ml/kg.

Deutlich erkennbar ist die zeitliche Aufeinanderfolge des arteriellen und venösen Effektes.

Abbildung 6

Änderungen des arteriellen Blutdruckes in Abhängigkeit von log Dosis Natrium-Nitroprussid. Messungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass.

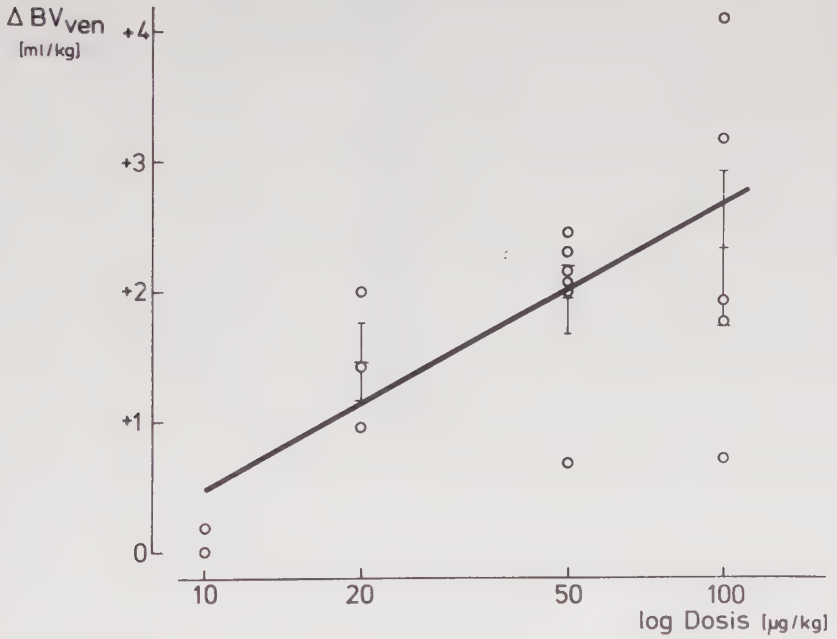


$$y = -15.608 + 16.888x \pm 8.496$$

$$r = 0.584 \pm 0.217 \quad (p = 0.02) \quad N = 16$$

Abbildung 7

Änderungen des venösen Volumens in Abhängigkeit von log Dosis
Natrium-Nitroprussid. Messungen am Hund im kardiopulmonalen Bypass.



$$y = -1.581 + 2.039x \pm 0.843$$

$$r = 0.659 \pm 0.201 \quad (p = 0.01) \quad N = 16$$

Tabelle 1

Druck-Volumen-Beziehung des arteriellen Systems nach Remington
und Hamilton (1947).

Druck mmHg	Volumen ml/kg
40	9.51
50	9.84
60	10.16
70	10.53
80	10.89
90	11.20
100	11.50
110	11.78
120	12.05
130	12.30
140	12.55
150	12.74
160	12.92
170	13.05
180	13.18
190	13.29
200	13.39

Tabelle 2

Zusammenfassung der Meßergebnisse am Hund mit intaktem Kreislaufsystem.

Dosis	P _{aort.asc.}	P _{aort.asc.}	P _{lved}	P _{lved}	P _{lved} %
µg/kg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	
5	115	-35	5	-2	-40
5	110	-10	9	-1.9	-22
5	130	-25	5	-1	-20
5	125	-25	4	-1.5	-37
5	95	-20	-	-	-
$\bar{x}$	115.0	-23.0	5.2	-1.65	-29.7
$s_{\bar{x}}$	± 6.12	± 4.06	± 1.02	± 0.31	± 5.1
p		≤ 0.01		n.s.	≤ 0.02
10	105	-40	5	-2	-40
10	100	-20	2	-1	-50
10	105	-30	9	-4	-44
10	125	-30	4	-2	-50
$\bar{x}$	108.7	-30	5.0	-2.25	-46
$s_{\bar{x}}$	± 5.54	± 4.08	± 1.47	± 0.62	± 2.45
p		≤ 0.01		n.s.	≤ 0.001
20	125	-45	6	-4	-66
20	100	-35	4	-1	-25
20	115	-45	5	-3	-60
20	145	-30	4	-3	-75
$\bar{x}$	121.2	-38.7	4.7	-2.75	-56.5
$s_{\bar{x}}$	± 9.44	± 3.75	± 0.48	± 0.69	± 10.94
p		≤ 0.05		n.s.	≤ 0.025
$\bar{x}$	115	-30	5.17	-2.19	-44.08
$s_{\bar{x}}$	± 7.22	± 5.10	± 1.02	± 5.36	± 9.26

P_{aort.asc.} - Blutdruck, gemessen in der Aorta ascendens
 P_{aort.asc.} - Blutdruckabfall unter Nitroprussid, gemessen i.d. Aorta asc.
 P_{lved} - Druck im linken Ventrikel, enddiastolisch
 P_{lved} - Änderungen des P_{lved} nach Natrium-Nitroprussid
 n.s. - nicht signifikant

Tabelle 2

Zusammenfassung der Messergebnisse am Hund im kardiopulmonalen Bypass.

Dosis	P _{art.}	Δ P _{art.}	BV _{ven.}
ug/kg	mmHg	mmHg	ml/kg
10	97	- 7	+ 0
10	100	+ 0	+ 0
20	90	-14	+2.00
20	86	- 6	+0.96
20	108	-2	+1.42
$\bar{x}$	94.7	-7.3	+1.46
s $\bar{x}$	+6.77	+3.53	+0.30
p		<0.2	<0.05
50	94	-25	+2.31
50	70	-10	+2.44
50	108	+ 0	+2.12
50	84	-22	+2.11
50	131	+ 0	+2.00
50	130	+ 0	+0.67
$\bar{x}$	102.8	-9.5	+1.94
s $\bar{x}$	+10.11	+4.72	+0.26
p		<0.1	<0.001
100	73	-25	+1.77
100	54	-15	+0.73
100	60	-22	+1.90
100	93	-27	+4.12
100	82	-16	+3.18
$\bar{x}$	72.4	-21.0	+2.34
s $\bar{x}$	+7.10	+2.39	+0.59
p		<0.001	<0.02

P_{art.} Ausgangswert des Blutdruckes, gemessen in der A. carotis

Δ P_{art.} Veränderung des Blutdruckes, gemessen in der A. carotis nach

Natrium-Nitroprussid

BV_{ven.} Veränderungen des venösen Volumens unter Natrium-Nitroprussid

Literaturverzeichnis:

1. Adams, A.P., Clarke, T.N.S., Edmonds-Seel, J., Foexe, P., Prys-Roberts, J.:
"Effekts of Sodium Nitroprussid on Myocardial Contractility
and Haemodynamics!"
Brit. J. Anaesth., 45 (1973)
2. Armstrong, P.W., Walker, D.C., Burton, J.R.:
"Vasodilator Therapy in Acute Myocardial Infarction"
Circ. 52 (1975) 1118-1122
3. Baudish, O.:
"Radical Reaktionen with certain nitrogen compounds: the conver-
sion of benzene (toluene, etc.) in other compounds at low
temperatur."
Science 108 (1948) 443
4. Bhatia, S.K., Frohlich, E.D.:
"Hemodynamic Comparison of Agents useful in Hypertensive Emergencies."
Amer. Heart J. 85 (1973) 367
5. Bostron, R.D., Kaloyamides, G.J.:
"Effekt of Sodium Nitroprusside on Function in the Isolated and
Intact Dog-Kidney."
J. Pharm. Exp. Ther. 181 (1972) 244
6. Bussmann, W.-D.;
"Neue Aspekte zur Behandlung der Linksinsuffizienz. Die Wirkung
von Nitroglyzerin."
Med. Klin. 70 (1975) 1697
7. Chatterjee, k., Parmley, w.w., Ganz, W., Forrester, J., Walinsky, P.,
Crexells, C., Swan, H.J.C.:
"Hemodynamic and Metabolic Responses to Vasodilator Therapy in
acute Myocardial Infarction!"
Circ. 48 (1973) 1183

8. Cohn, J.N.:
"Vasodilator Therapy of Myocardial Infarction."
New. Engl. J. Med. 290 (1974) 1433
9. Cromme, F.:
"Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Nitroprussidnatrium."
Inaugural Dissertation, Kiel (1891)
10. Da Luz, P.L., Forrester, J.S., Wyatt, H.L., Tyberg, J.V., Chagrasulis, R., Parmley, W.W., Swan, J.C.:
"Simultaneous Improvement in Ischemic Function and Metabolism by Nitroprusside."
Circ. 49+50 Suppl. III (1974) 102
11. Davidsohn, K.:
"Versuche über die Wirkung des Natrium-Nitroprussid"
Dissertation Albertus Universität Königsberg 1887
12. Deichmann, W.B., Gerarde, H.W.:
"Toxicology of Drugs and Chemicals."
New York, Academic Press, 1969
13. Dempir, J., Masek, J.:
"Reaktion of the nitroprusside ion with thiocyanate and some other Ligands."
Inorg. Chem. Acta 2 (1968) 402
14. Eppens, H.:
"Sodium Nitroprusside in hypotensive anaesthesia."
Brit. J. Anaesth. 45 (1973) 124
15. Franciosa, J.A., Guiha, N.H., Limas, C.J., Rodriguera, E., Cohn, J.N.:
"Improved Left Ventricular Function During Nitroprusside Infusion in Acute Myocardial Infarction."
Lancet 1 (1972) 650
16. Gifford, R.W. Jr.:
"Treatment of Hypertensive Emergencies Associated with Essential Hypertension."
in: Hypertension Hrsg. J.H. Moyer, WB Saunders Co. Philadelphia 1959, 615

17. Gifford, R.W. Jr.:

"Hypertensive Emergencies and Their Treatment."

Med. Clin. North Amer. 45 (1961) 441

18. Gifford, R.W. Jr.:

"The treatment of Hypertensive Emergencies."

Am. J. Card. 9 (1962) 880

19. Goldstein, F., Rieders, F.:

"Conversion of thiocyanate by an erythrocytic enzyme."

Amer. J. Physiol. 173 (1953) 287

20. Grund, E., Müller-Ruchholtz, E.R., Lapp, E.R., Lösch, H.-M., Lochner, W.:

"Comparative study of nitroglycerin and mosidomin; effects on the integrated systemic venous bed and the arterial pressure in dogs."

Drug Res. (im Druck)

21. Guilha, N.H., Cohn, J.N., Miculic, E., Franciosa, J.A., Limas, C.J.:

"Treatment of refractory Heart failure with Infusion of Nitroprusside."

New Engl. J. Med. 291 (1974) 587

22. Hagemann, u., Niehues, B., Arnold, G., Lochner, W.:

"Intravasales Volumen und Strömungswiderstand des großen und kleinen Kreislaufes unter der Wirkung von Nitroglyzerin."

Verh. dtsch. Ges. Kreisf.-Forsch. 39 (1973) 243

23. Hargrave, R.E.:

"Degradation of solutions of sodium nitroprusside."

J. Hosp. Pharm. 32 (1974) 188

24. Huse, K.:

"Die kontrollierte Hypotension mit Natrium-Nitroprussid in Neuroleptanästhesie für neurochirurgische Operationen."

(Untersuchungen der Veränderungen des Kreislaufs und der Atmung.)
Habilitationsschrift der med. Fakultät Düsseldorf 1976

25. Johnson, C.C.:
"The actions and toxicity of sodium nitroprusside."
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 35 (1929) 480
26. Jung, F.:
"Über die Reaktion zwischen Pentacyanoaquoferrat und Kaliumchlorat."
Acta biol. med. german. 15 (1965) 197
27. Katz, R.L., Wolf, C.E.:
"Sodium Nitroprusside for Controlled Hypotension and Hypertensive Emergencies."
Highlights of Clinical Anaesthesiology, 48-54
Hrsg.: L.C.Mark und S.H.Ngai, Harper & Row, New York 1971
28. Kyncl, J., Gross, F.:
"Cardiovascular Properties of Na-Nitroprusside in Conscious Renal Hypertensive Rat."
The Pharmacologist 13 (1971) 6
29. Lochner, W.:
"Zur Physiologie des kleinen Kreislaufs."
In: Bad Oeynhausener Gespräche I (Lungen und kleiner Kreislauf, Springer 1957
30. Loggie, J.M.H.:
"Hypertension in children and adolescents. II Drug therapy!"
J. Ped. 74(1969) 640
31. Luka, N.L., Kumazawa, T., Merlin, R.:
"Myocardial Hemodynamic and metabolic Response to Sodium Nitroprusside (NP)."
Circ. 49+50 Suppl. III, (1974) 102
32. Maher, F.T., Bollman, J.L.:
"Hypotensive effects of sodium nitroprusside and sodium azide in dogs."
Fed.Proc. 14 (1955) 412
33. Mason, D.T., Braunwald, E.:
"The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm."
Circ. 32 (1965) 755

34. McGrae, W.R.:

"Induced Hypotension for Middle Ear Surgery."

Prod. Roy. Soc. Med. 64 (1971) 1223

35. Miller, R.R., Vismara, L.A., Zelis, R.:

"Clinical Use of Sodium Nitroprusside in Chronic Ischemic Heart Disease."

Circ. 51 (1975) 328

36. Miller, R.R., Vismara, L.A., Williams, D.O., Amsterdam, E.A., Mason, D.T.:

"Pharmacological Mechanisms for Left Ventricular Unloading in Clinical Congestive Heart Failure."

Circ. Res. 39 (1976) 127

37. Mueller, H., Religa, A., Evans, R.:

"Metabolic Changes in Ischemic Myocardium by Nitroprusside."

Amer. J. Card. 33 (1974) 158

38. Müller-Ruchholtz, E.R., Lösch, H.-M., Grund, E., Lochner, W.:

"Effect of Beta Adrenergic Receptor Stimulation on Integrated Systemic Venous Bed."

Pflügers Arch. 370 (1977) 247

39. Müller-Ruchholtz, E.R., Lösch, H.-M., Grund, E., Lochner, W.:

"Effect of Alpha Adrenergic Receptor Stimulation on Integrated Systemic Venous Bed."

Pflügers Arch. 370 (1977) 241

40. Nourak, D.S., Gwinup, G., Hamwi, G.J.:

"Phentolamine-Resistant Pheochromocytoma Treated with Sodium Nitroprusside."

JAMA 183 (1963) 841

41. Page, I.H., Corcoran, A.C., Dustan, H.P., Koppanyi, Th.:

"Cardiovascular Actions of Sodium Nitroprusside in Animals and hypertensive Patients."

Circ. 11 (1955) 188

42. Parker, J.O., West, R.O., Di Giorgi, S.:

"The Effect of Nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease."
Amer. J. Cardiol. 27 (1971) 1689

43. Pierach, C.A., Jarosch, P.F.:

"Die Behandlung des Herzversagens mit gefäßerweiternden Medikamenten."
Münch. Med. Wschr. 116 (1974) 1689

44. Pines, K.L., Crymble, M.M.:

"Conversion of thiocyanate to cyanide in the presence of erythrocytes"
Proc. Soc. Biol. Med. 81 (1952) 160

45. Playfair, L.:

"On the Nitroprussides: A New Class of Salts."
London R.J.E. Taylor (1849)

46. Raff, W.K., Lochner, W.:

"Wirkungsmechanismen von Nitroglycerin."
Med. Klin. 69 (1974) 1100

47. Rahn, K.H.:

"Behandlung von Blutdruckkrisen mit Nitroprussidnatrium!"
Herz/kreisl. 8 (1976) 348

48. Raithelhuber, A., Höbel, M.:

"Separation of Sodium Nitroprusside Metabolites by Thin-Layer Chromatography."
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Suppl. to 282 (1974) R33

49. Remington, J.W., Hamilton, W.F.:

"Quantitative calculation of the time course of cardiac ejection from the pressure pulse."
Amer. J. Physiol. 148 (1947) 25

50. Ross, G., Cole, P.V.:

"Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in dogs."
Anaesthesia 28 (1973) 400

51. Rowe, G.G., Henderson, R.H.:

"Systemic and coronary hemodynamic effects of sodium nitroprusside."
Amer. Heart. J. 87 (1974) 83

52. Siegel, P., Moraca, P., Green, J.R.:

"Nitroprusside in the Surgical Treatment of Cerebral Aneurisms
and Arteriovenous Malformations."
Brit. J. Anaesth. 43 (1971) 790

53. Schlant, R.C., Tsagaris, T.S., Robertson, R.J. Jr.:

"Studies on the acute cardiovascular effects of intravenous
sodium nitroprusside."
Am. J. Cardiol. 2 (1962) 51

54. Styles, A., Coleman, A.J., Leary, W.P.:

"Some hemodynamic effects of sodium nitroprusside."
Anesthesiology 38 (1973) 173

55. Stoeri, P.A., West, D.X.:

"Kinetics of the reaction between photolyzed sodium pentacyano-
nitrosylferrate(II) and thiourea."
J. Inorg. Nucl. Chem. 36 (1974) 3883

56. Swan, H.J.C., Da Luz, P.L., Forrester, J.S., Wyatt, H.L., Tyberg, J.V.,
Chagrasulis, R., Parmely, W.W.:

"Hemodynamic and Metabolic Effects of Sodium Nitroprusside on the
Performance and Metabolism of Regional Ischemic Myocardium."
Circ. 52 (1975) 400

57. Tountas, C.J., Georgopoulos, A.J., Kyrahou, K.V., Marselos, A.A.:

"The effect of Sodium Nitroprusside on coronary circulation."
Bull. de la Societe Internationale de Chirurgie, No. 3 (1964)

58. Uebis, R., Bleifeld, W., Matey, D., Hanrath, P.:

"Der Effekt von Natrium-Nitroprussid auf die Hämodynamik des linken
Ventrikels beim frischen Infarkt."
Z. Kardiol. 26 (1974), Suppl. 1

59. Wilbrandt, R., Piehl, W., Neuhaus, G., Freyland, M.D., Freund, H.W.,
Goehring, H.J., Behrenbeck, D.W., Fritz, K.W.:

"Die Behandlung hypertoner Krisen mit Natrium-Nitroprussid."

Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 1822

60. Wildsmith, J.W.A., Marshall, R.L., Jenkinson, J.L., Macrae, W.R.,
Scott, D.B.:

"Haemodynamic Effects of Sodium Nitroprusside During Nitrous
Oxide/Halothane Anaesthesia."

Brit. J. Anaesth. 45 (1973) 71

Herrn Prof.Dr.Dr. W. Lochner danke ich für die freundliche Überlassung dieser Arbeit. Seine großzügige Bereitstellung aller erforderlichen Mittel sowie seine ständig engagierte Tutorschafst erst machten diese Arbeit möglich.

Herrn Prof.Dr. E.R. Müller-Ruchholtz danke ich für die Vielzahl seiner wertvollen Hinweise und Hilfen bei der Planung und Durchführung der Experimente an den Hunden im kardio-pulmonalen Bypass.

Herrn Prof.Dr. G. Arnold danke ich für die bereitwillige und tatkräftige Unterstützung im Rahmen der Experimente an den Hunden mit intaktem Kreislaufsystem.

Frau Dr. E. Grund danke ich für die vielen kollegialen Hilfen im Rahmen dieser Arbeit.

Frau Kemm, Frau Vasilescu sowie Herrn Oswald danke ich für die wertvolle technische Mitarbeit.

Lebenslauf

Am 26. September 1952 wurde ich, Eckhard R. Lapp, als zweiter Sohn des Krankenpflegers Helmut Lapp und seiner Ehefrau Christel, geb. Wobser, in Sande/Kreis Friesland geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Rodenkirchen bei Köln und Köln-Lindenthal sowie des Friedrich-Wilhelm-Gymnasiums in Köln legte ich die Reifeprüfung im Mai 1971 ab.

Das Studium der Medizin nahm ich zum Wintersemester 1971/72 an der Universität Düsseldorf auf. Das Vorphysikum legte ich im Oktober 1972, das Physikum im April 1974 ab.

Nach Absolvierung des "Praktischen Jahres" in den Universitätskliniken Düsseldorf schloss ich mein Studium mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Mai 1978 ab und erhielt meine Approbation als Arzt im Juni 1978.

Zum Juli 1978 wurde ich als Stabsarzt zur Bundeswehr eingezogen. Seitdem leiste ich meinen 15monatigen Grundwehrdienst als Schiffsarzt bei der Bundesmarine ab.

